Experimentelle Untersuchungen zur Frage der optimalen Pausendauer bei schnell wachsenden Tumoren.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt
von Herbert Graebner
aus Coburg/Ofr.

Dekan: Prof. Dr. G. Hegemann
Referenten: Prof. Dr. Dr. G. Barth

Correferent: Prof. Dr. N. Henning
Tag der mündlichen Prüfung: 22.8.1961

1961 № 109

Sonderdruck aus
STRAHLENTHERAPIE
Band 112, Heft 2 (1960)
VERLAG URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN UND BERLIN
Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

---

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. *N. Henning*)

Zur Frage der optimalen Pausendauer bei der Strahlentherapie schnell wachsender, bösartiger Tumoren

Von

Gunther Barth, Herbert Graebner und **Felix Wachsmann**

Mit 8 Abbildungen

Nachdem wir bereits in einer früheren tierexperimentellen Untersuchung aus Ehrlich-Asziteskarzinom der Maus feststellen konnten, daß die fraktionierte Verabreichung einer Dosis mit Pausen von 48 Stunden der Bestrahlung in Abständen von 12, 24 und auch 72 Stunden offenbar überlegen ist [1, 2], ergab sich die Frage, wie sich schnell wachsende Tumoren einer Verlängerung der Bestrahlungspausen dem üblichen 24stündigen Rhythmus gegenüber verhalten. Es schien uns nämlich durchaus denkbar, daß bei schneller wachsenden Tumoren mit kürzeren Pausen bessere Ergebnisse erzielt werden.

Als Tumormaterial wählten wir diesmal das unter der Bezeichnung *„S 180“* * bekannte *Sarkom*, einen Tumor, der sich im subkutanen Bindegewebe der Maus außerordentlich schnell entwickelt. Die Abbildung 1 zeigt das makroskopische Wachstum dieses Tumors im Vergleich zum Ehrlich-Asziteskarzinom unserer früheren Versuche.

Die Implantation des Tumors geschah in der üblichen Weise, indem der frisch exstirpierte Tumor mechanisch zerkleinert und im Verhältnis 1:1 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt in Mengen von 0,05 cm^3 überimpft wurde. Als Tiere dienten männliche Mäuse der gleichen Zuchtanstalt möglichst gleichen Alters und gleicher Größe. Die Überimpfung erfolgte in die Nackengegend der Tiere, wo die Tumoren sich im hier vorhandenen Bindegewebe schnell und ungehindert entwickeln konnten (vgl. Abb. 1).

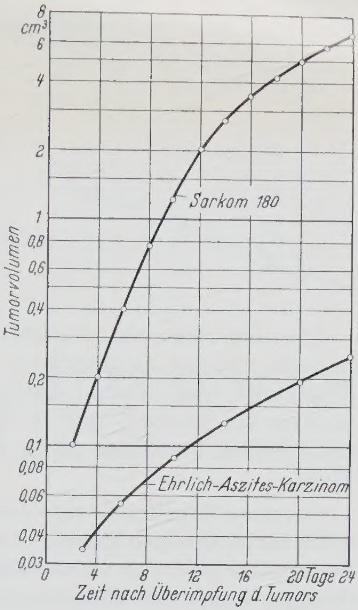
Die Bestrahlung wurde mit 180 kV, 20 mA, 0,5 mm Cu-Filterung in einem Abstand von 30 cm mit einer Dosisleistung von 165 r/min durchgeführt. Um die Versuchstiere nicht übermäßig zu belasten, wurden die Felder abwechselnd von links und rechts tangential angesetzt (Abb. 2). Bei einer durchschnittlichen Dicke von 1,5 bis 2 cm konnten die Tumoren angenähert homogen bestrahlt werden.

Zur Fixierung der Tiere wurde eine Aluminiumhülle verwendet, die einen Ausschnitt für den exophytisch wachsenden Tumor enthielt. Diese Hülle war zum Schutz des Versuchstieres gegen unerwünschte Mitbestrahlung größerer

---

* Für die Überlassung des Impftumors sind wir der „Hormon-Chemie München“ zu Dank verbunden.

Abb. 1. Zunahme des Tumorvolumens vom Ehrlich-Asziteskarzinom und dem Sarkom S 180, in logarithmischem Maßstab dargestellt.



Körperabschnitte noch von einem entsprechend ausgeschnittenen Bleimantel umgeben (Abb. 2).

Als Einzeldosis erwies sich bei täglicher Bestrahlung eine Dosis von 300 r als optimal, da sich bei 200 r/Tag die erwünschten Tumorbeeinflussungen nicht einstellten und bei 400 r/Tag Nekrosen auftraten. Die mit anderen Pausen als 24 Stunden verabreichten Dosen wurden nach dem von uns [3] bereits früher ermittelten Schlüssel so umgerechnet, daß, bezogen auf die Reaktion der gesunden Haut, stets mit gleichen „effektiven Dosen" bestrahlt wurde. Dies wurde dadurch erreicht, daß die über mehrere Tage zusammengezogenen Dosen mit einem „Verminderungsfaktor" multipliziert wurden. Es ergaben sich dabei die in Tabelle 1 genannten Zahlenwerte.

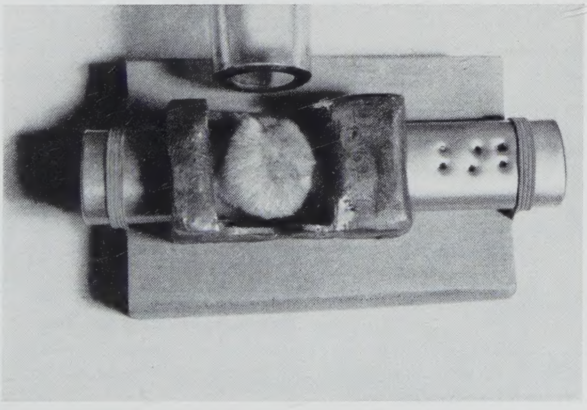


Abb. 2. Versuchstier im Bestrahlungskäfig mit Bleischutz, aus dem nur der Tumor für die tangential durchgeführte Bestrahlung herausragt.

Tabelle 1. Die bei den verschiedenen Pausendauern angewendeten Dosen.

Pausendauer Stunden	Zahl der Einzeldosen	Verminderungs-faktor	Einzeldosis r	Gesamtdosis r
24	16	–	300	4800
12	32	1	150	4800
48	8	0,85	510	4080
72	6	0,75	675	3875

Die Absterbekurven der ersten Versuchsreihe, die mit etwa 40 bis 50 Tieren in jeder Gruppe durchgeführt wurden, sind in Abbildung 3 zusammengefaßt dargestellt. Man erkennt deutlich, daß auch bei dem hier verwendeten schnell wachsenden Tumor S 180 die Pausendauer von 48 Stunden die besten Ergebnisse liefert. Es folgen die in Pausen von 72, 24 und 12 Stunden bestrahlten Tiere.

Um diese Ergebnisse sicherzustellen, wurde eine zweite Versuchsreihe durchgeführt, in der mit gleichen Dosen, jedoch nurmehr mit Pausen von 24 und 48 Stunden bestrahlt wurde. Die Zahl der Tiere betrug auch diesmal etwa 40 je Gruppe. Außer der Überlebenszeit (Abb. 4), bei der sich die mit Pausen von 48 Stunden bestrahlte Gruppe der Pausendauer von 24 Stunden wieder klar überlegen zeigte, wurde diesmal auch die Entwicklung der Tumoren gemessen und registriert (Abb. 5). Auch in Beziehung auf die Rückbildung der Tumoren erwies sich die Bestrahlung in Intervallen von 48 Stunden als vorteilhafter. Die Abbildung 6 vermittelt ein visuelles Bild von der Wirksamkeit der Bestrahlung mit Pausen von 48 Stunden Dauer.

Die beiden für den Erfolg einer Tumorbehandlung maßgebenden Größen, die Verlängerung der Lebensdauer und die Rückbildung der Tumoren, sind schließlich für die zweite Versuchsreihe nochmals zusammengefaßt dargestellt. Dabei

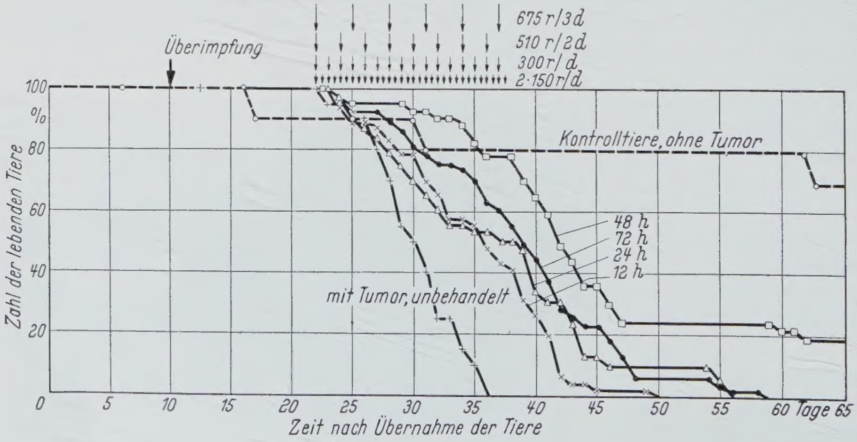


Abb. 3. Absterbekurven der mit Pausen von 12, 24, 48 und 72 Stunden bestrahlten Tiere der ersten Versuchsreihe.

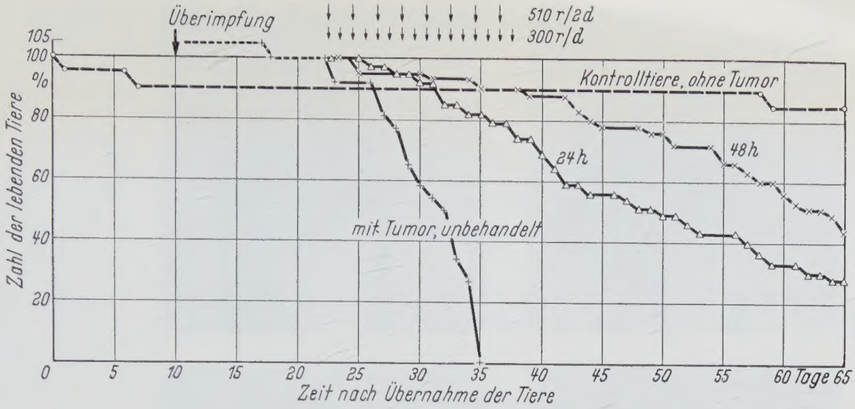


Abb. 4. Absterbekurven der mit Pausen von 24 und 48 Stunden bestrahlten Tiere der zweiten Versuchsreihe.

wurde so verfahren, daß die Summenkurve aus dem Prozentsatz der Überlebenden und dem reziprok aufgetragenen Tumorvolumen in Prozent gebildet wurde, wie dies Abbildung 7 für die mit Pausen von 48 Stunden bestrahlten Tiere zeigt. Die Zahl der Überlebenden und die Tumorgröße wurden dabei am Tag der ersten Bestrahlung 100% gleichgesetzt.

Die in der angegebenen Weise (vgl. Abb. 7) ermittelten Kurven des Bestrahlungsergebnisses zeigt zusammengefaßt Abbildung 8, nur daß hier von dem Anfangswert 50% ausgegangen wurde. Auch bei dieser gemeinsamen Darstellung von Überlebensdauer und Tumorrückbildung zeigt sich die Bestrahlung mit Pausen von 48 Stunden der bisher in der Regel gebräuchlichen mit Pausen von 24 Stunden eindeutig überlegen.

Es muß an dieser Stelle zum wiederholten Male klar ausgesprochen werden, daß die durchgeführten Tierversuche keineswegs beweisen, daß die Bestrahlung mit Pausen von 48 Stunden auch in der praktischen Tumortherapie der bisher

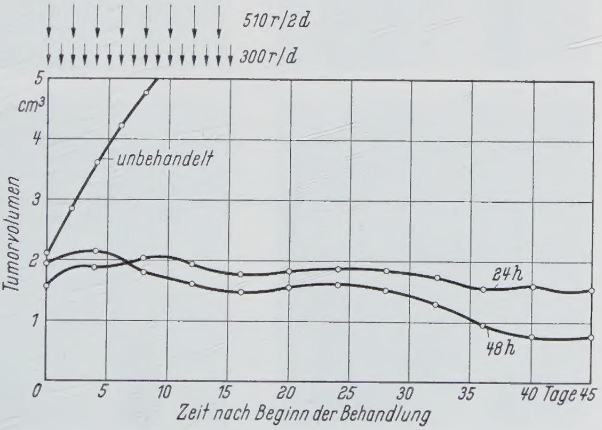
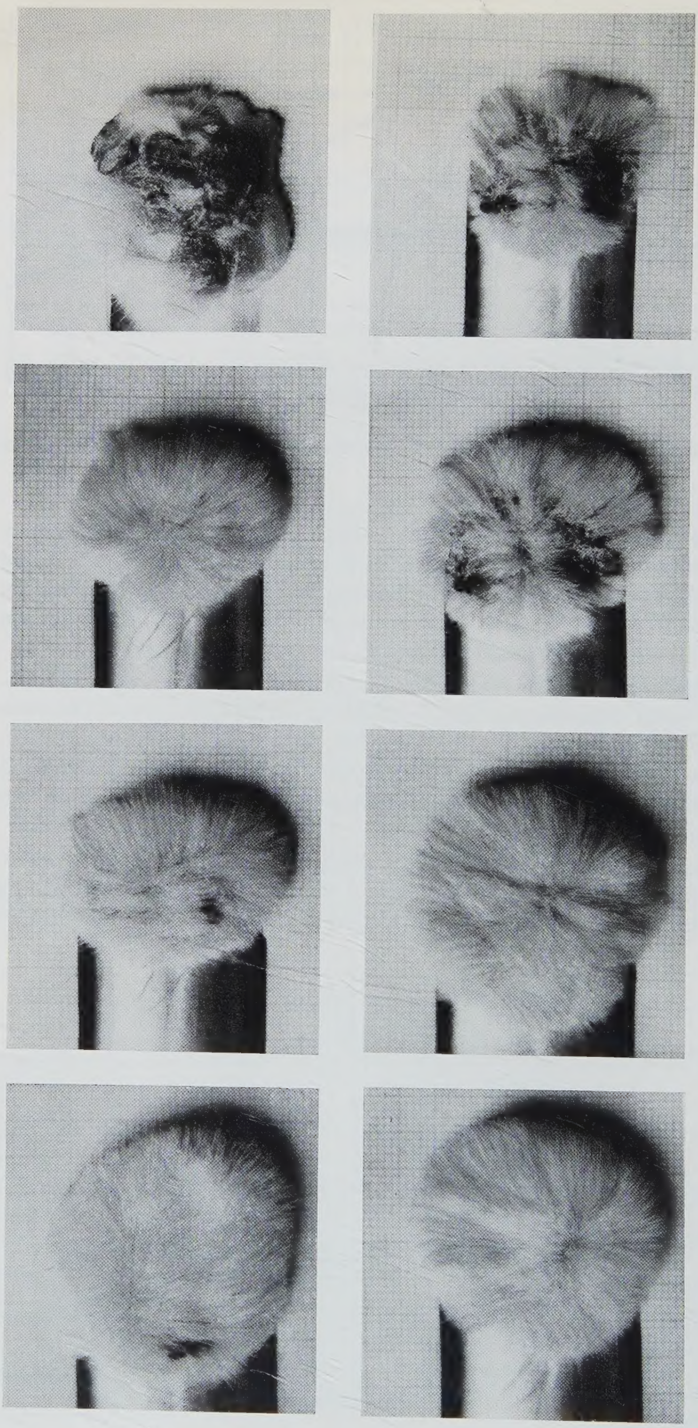


Abb. 5. Durchschnittliche Entwicklung des Tumorvolumens der mit Pausen von 24 und 48 Stunden bestrahlten Tiere der zweiten Versuchsreihe.



a

b

4. Tag 14. Tag 24. Tag 45. Tag

nach Behandlungsbeginn

Abb. 6. Phasen-Aufnahmen der Entwicklung der Tumorgröße bei der Bestrahlung mit Pausen von 24 Stunden Dauer (a) und 48 Stunden Dauer (b).

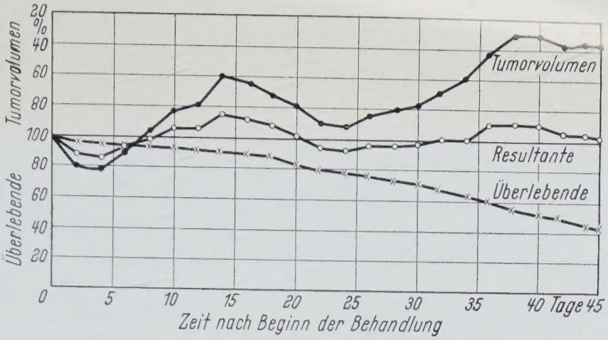


Abb. 7. Beispiel für die Bildung der Summenkurve des „Bestrahlungserfolges“ aus dem durchschnittlichen Tumorvolumen und der Absterbekurve.

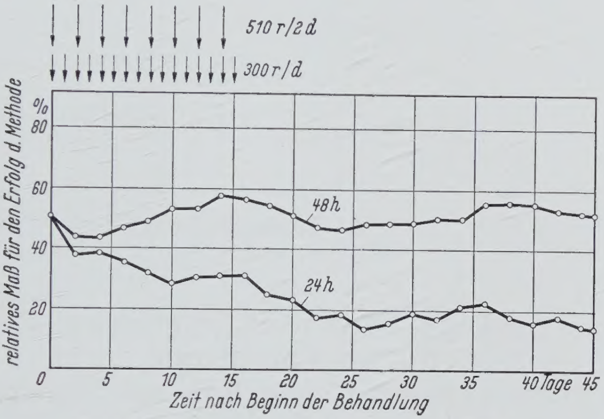


Abb. 8. Ergebnis (Erfolg) der Bestrahlung mit Pausen von 24 und 48 Stunden bei der zweiten Versuchsserie.

üblichen täglichen Bestrahlung immer überlegen sein muß. Es erscheint uns jedoch interessant, daß — mindestens im Tierversuch — auch bei einem sehr schnell wachsenden Tumor mit einer Bestrahlung in Intervallen von 48 Stunden deutlich bessere Ergebnisse zu erzielen sind als bei der Bestrahlung mit Pausen von 24 Stunden.

Zusammenfassung

Die früher an einem relativ langsam wachsenden Tumor (Ehrlich-Karzinom) beobachtete günstigere Wirkung der Bestrahlung mit Pausen von 48 Stunden wird an dem besonders schnell wachsenden Sarkom S 180 nachgeprüft. Dabei zeigt sich auch hier die Bestrahlung mit Pausen von 48 Stunden der täglichen Bestrahlung sowohl in bezug auf die Überlebensdauer der Versuchstiere als auch bezüglich Tumorrückbildung deutlich überlegen.

Summary

The previously observed favourable action of radiation with intervals of 48 hours on relatively slowly growing tumours (Ehrlich's carcinoma), was inspected on the particularly fast-growing Sarcoma S 180. The radiation given with pauses of 48 hours showed itself to be clearly superior to that of daily radiation doses both in relation to the survival time of the test animals and the regression of the tumour.

Résumé

Les auteurs étudient l'action de l'irradiation fractionnée, avec pauses de 48 heures, du Sarcome S 180 à évolution particulièrement rapide, et observent les mêmes résultats favorables que ceux obtenus antérieurement dans le traitement de tumeurs à croissance relativement lente (cancer de Ehrlich). Dans les deux cas l'irradiation avec intervalle de 48 heures se révèle nettement plus favorable que l'irradiation quotidienne, tant pour ce qui concerne la durée de survie des animaux d'expérience que la régression de la tumeur.

Schrifttum

1. *Barth, G., D. Böhmer* u. *F. Wachsmann:* Strahlentherapie 109 (1959): 599. — 2. *Barth, G., F. Wachsmann* u. *R. Wernsdörfer:* Vortr. IX. Int. Radiol. Kongr., München 1959. — 3. *Klein, H.-L.:* Dissertation, Erlangen 1957. — Weiteres Schrifttum vgl. *Barth, Böhmer* u. *Wachsmann* [1].

Lebenslauf

Als einziges Kind des Facharztes für Innere Medizin, Dr. med. Hans Graebner und seiner 1947 verstorbenen Ehefrau Margarete, geborene Gerstacker wurde ich, Herbert Friedrich Heinrich Graebner am 12. November 1934 in Coburg geboren. Hier besuchte ich von 1940 bi 1945 die Volksschule. Nach Überwechseln auf das Humanistische Gymnasium Coburg und dem vierjährigen Besuch des Realgymnasiums Marquartstein/Obb. bestand ich - 1953 nach Coburg zurückgekehrt - hier am 14. Juli 1955 die Reifeprüfung. Im Wintersemester 1955/56 begann ich mit dem Medizinstudium in Erlangen, bestand hier am Ende des Wintersemesters 1957/58 die ärztliche Vorprüfung und führte dann im Winterhalbjahr 1958/59 und im darauffolgenden Sommer den experimentellen Teil meiner Dissertationsarbeit durch. Im Frühjahr 1961 legte ich in Erlangen das Medizinische Staatsexamen ab.

E r l a n g e n, den 14. August 1961

gez. Herbert Graebner